

別紙 1

論文審査の要旨

報告番号	甲 第 2814 号	氏 名	米澤 龍
論文審査担当者	主査 原 俊太郎 副査 沼澤 聡 副査 山口 智広		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>肺やマクロファージ等の炎症性細胞に発現している TRPM2 チャンネルは、酸化ストレス感受性 Ca^{2+} 透過チャンネルである。本研究では、抗悪性腫瘍薬であるブレオマイシン (BLM) により誘発される肺炎症への TRPM2 の関与を検討した。</p> <p>野生型 (WT) マウスに BLM を経気管的に投与すると、肺組織における多型核白血球 (PMNs) および MIP-2 を含む炎症性サイトカインの増加が認められたが、Trpm2 KO マウスでは、これら炎症マーカーの増加が抑制されていた。さらに、肺胞上皮細胞 (AECs) を BLM で前処理した後、H_2O_2 刺激すると細胞内 Ca^{2+} の増加ならびに MIP-2 の分泌が認められたことから、AECs に発現する TRPM2 の活性化を介した MIP-2 分泌が BLM 誘発肺炎症の増悪に関与すると考えられた。</p> <p>さらに、JAK2 阻害剤である AG490 が、AECs における H_2O_2 による TRPM2 活性化を、細胞内 hydroxyl radical の消去を介し阻害することを見出した。AG490 投与により、WT マウスにおける BLM 誘発肺炎症の抑制も認められたが、Trpm2 KO マウスでは肺炎症の更なる抑制は認められなかった。AG490 の BLM 誘発肺炎症の抑制作用は、TRPM2 阻害作用によると考えられた。</p> <p>これらの結果から、TRPM2 は BLM 誘発肺炎症の治療薬開発のための候補分子と考えられ、AG490 はその治療薬開発のシーズ化合物として期待できると考えられた。</p> <p>以上の研究成果により、本研究は博士 (薬学) を授与するに十分に値するものと判断した。</p> <p>論文題名 : TRPM2 channels in alveolar epithelial cells mediate bleomycin-induced lung inflammation</p> <p>掲載雑誌名 : Free Radical Biology and Medicine</p>			

(主査が記載、500 字以内)